

日 本 国 特 許 庁

11.05.00

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/03017

REC'D 03 JUL 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 5月14日

ESU

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第134132号

出 願 人

Applicant (s):

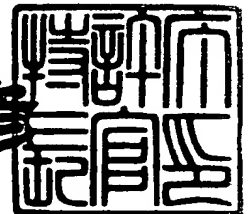
株式会社応微研

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月16日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3045058

【書類名】 特許願

【整理番号】 P98-0666

【提出日】 平成11年 5月14日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 7/06

【発明の名称】 育毛剤

【請求項の数】 3

【発明者】

    【住所又は居所】 山梨県東八代郡一宮町一ノ宮 1 0 1 4 番地

    【氏名】 堀内 勲

【特許出願人】

    【識別番号】 595175301

    【氏名又は名称】 株式会社 応微研

【代理人】

    【識別番号】 100091096

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】

    【識別番号】 100096183

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 石井 貞次

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 015244

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 育毛剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有する育毛剤。

【請求項 2】 乳酸菌がストレプトコッカス属またはラクトバチルス属に属する細菌であることを特徴とする、請求項 1 に記載の育毛剤。

【請求項 3】 他の既知の育毛成分がさらに含有することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の育毛剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、頭髮用の育毛剤に関する。具体的には、本発明は、乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有する育毛剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

毛髪は、皮膚表面に出ている毛幹と皮膚内部に入り込んでいる毛根からなり、毛根はさらに毛球と毛乳頭を含み、毛乳頭には毛細血管や神経が入り込んで食物からの栄養や酸素を取り入れて毛髪の発生や成長を司っている。毛乳頭に接したところに毛母細胞があり毛髪はここでつくられる。すなわち毛母細胞は毛乳頭に入っている毛細血管から栄養や酸素を取り込み、分裂を繰り返すことによって毛髪が形成される。

【 0 0 0 3 】

毛髪の1本1本には独立した寿命があり、成長、脱毛および新生を繰り返しており、具体的には成長期（アナゲン）、退行期（カタゲン）および休止期（テロゲン）からなる毛周期がある。毛髪は成長期にのみ産出され、この時期の毛乳頭は大きく毛母細胞が活発に働いて毛髪が伸び、また毛球が皮下組織まで達している。成長が一旦停止するとき毛包は退行期を経過する。退行期の最初の徴候は毛球におけるメラニン産出の停止である。その後毛包のほかの大部分の細胞は、周辺のマクロファージに貪食されて収縮し起毛筋起始部の下まで毛根は短縮し休止期

に入る。一般に毛髪の成長期間は 5 ～ 6 年、退行期は 2 ～ 3 週間、休止期は 2 ～ 3 ヶ月とされている。

#### 【 0 0 0 4 】

毛周期に異常が生じると毛髪は脱毛を起し脱毛症へと進行する。脱毛症の原因はまだ完全には解明されていないが、男性ホルモン関与による毛包機能の低下、毛包、毛球部の新陳代謝機能の低下、頭皮生理機能の低下、頭皮緊張による局所血流障害、栄養不良、ストレス、薬物による副作用、遺伝などが原因として挙げられている。このため、従来から各種の育毛剤が脱毛症の予防や治療に用いられている。そのような育毛剤として、上記の原因を取り除く作用のある薬剤が種々組み合わされて配合されたものが殆どであり、とりわけ毛母細胞賦活効果や血行促進効果をもつ成分を中心としたものが主流を占めており、毛成長の衰えた毛包に対しての賦活作用や血流促進による栄養成分の補給を行うことで養毛・育毛作用を発揮させることを意図したものが多い。

#### 【 0 0 0 5 】

毛髪および脱毛症に関しては、たとえば光井武夫編、新化粧品学（1994 年）南山堂に記載されておりこれを参照できる。

これまでに養毛剤、育毛剤として種々の特許出願が行なわれている。たとえば、特開昭 63 - 303915 号公報（シキミ植物からの抽出分を含有する養毛剤）、特公平 04 - 5002 号公報（リパーゼを含有する頭髮用化粧料）、特開平 01 - 254614 号公報（発酵させた刺激性生薬と水溶性キトサンを含有する養毛剤）などが挙げられる。

#### 【 0 0 0 6 】

##### 【発明が解決しようとする課題】

上記のように種々の発毛・育毛剤が開発されているが、脱毛を抑制し発毛・育毛を促進する真に有効な薬剤はまだまだ少ないのが現状である。このような状況下にあって真に有効な育毛剤を見出すことは、脱毛症に悩む人々に多大の恩恵を与える点で多いに意味のあることである。

したがって本発明の目的は、微生物特に乳酸菌の培養物を有効成分とする育毛剤を提供することである。このような育毛剤は従来知られていなかった。

## 【0 0 0 7】

## 【課題を解決するための手段】

本発明は、乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有する育毛剤を提供する。本発明の育毛剤は医薬品としてもまた化粧品としても使用可能である。

本明細書中、培養濾液とは、乳酸菌培養後の菌液から菌体を取り除いた液体部分をいい、これは濾過や遠心分離などの固液分離手段によって分離し得る。

本発明の一実施態様において、乳酸菌はストレプトコッカス (Streptococcus) 属またはラクトバチルス (Lactobacillus) 属に属する細菌である。しかし本発明の育毛作用はこれら特定の乳酸菌の培養濾液に限定されず、同様の作用を有するいかなる他の乳酸菌の培養濾液も使用可能である。

## 【0 0 0 8】

本発明の育毛剤にはさらに、他の既知の育毛成分を含有させることができる。そのような育毛成分としては、末梢血管の血流を促進する血行促進剤や局所刺激剤、毛母細胞周辺への栄養補給のための栄養剤（たとえばビタミン類、アミノ酸類）、男性ホルモンに対して拮抗作用を有する女性ホルモン剤、毛母細胞の機能低下の改善のための毛根賦活剤、頭皮の乾燥を防ぐための保湿剤などを含むことができる。

## 【0 0 0 9】

## 【発明の実施の形態】

以下に本発明を詳細に説明する。

乳酸菌は、炭水化物を醗酵してエネルギーを獲得し多量の乳酸を生成する一群の細菌の総称である。菌形態により球菌と桿菌に分けられるが、球菌にはストレプトコッカス (Streptococcus)、ロイコノストック (Leuconostoc)、ペジオコッカス (Pediococcus) が含まれ、また桿菌にはラクトバチルス (Lactobacillus)、ビフィドバクテリウム (Bifidobacterium) が含まれる。したがって本発明には、上記の属のいずれの乳酸菌も含まれ、遺伝子組換え法によって得られる組換え乳酸菌、人工的に変異を誘発して得られる乳酸菌変異体などの非天然型の乳酸菌も包含されるものとする。好ましい乳酸菌はヒトや他の動物に対して病原性をもたないものであり、醗酵乳製品、醗酵肉製品、醸造食品、醗酵豆乳、漬物などの食品類の

製造に使用される市販の乳酸菌がより好ましく使用できる。そのような乳酸菌は例えば、Chr. Hansen's社から市販され入手可能である。

# 【 0 0 1 0 】

本発明で使用する乳酸菌の例においてたとえば、ストレプトコッカス属の例として、ストレプトコッカス・サーモフィラス (*Streptococcus thermophilus*)、ストレプトコッカス・ラクチス (*Streptococcus lactis*)、ストレプトコッカス・ラクチス亜種ジアセチラクチス (*Streptococcus lactis subsp. diacetylactis*) などが挙げられる。ペジオコッカス属の例として、ペジオコッカス・セレビスシアエ (*Pediococcus cerevisiae*)、ペジオコッカス・アシジラクチシ (*Pediococcus acidilactici*)、ペジオコッカス・ペントサセウス (*Pediococcus pentosaceus*)、ペジオコッカス・ハロフィラス (*Pediococcus halophilus*)、ペジオコッカス・ウリナエーエキ (*Pediococcus urinae-equi*) などが挙げられる。ロイコノストック属の例として、ロイコノストック・クレモリス (*Leuconostoc cremoris*)、ロイコノストック・オエノス (*Leuconostoc oenos*) などが挙げられる。ラクトバチルス属の例として、ラクトバチルス・デルブルエキ (*Lactobacillus delbrueckii*)、ラクトバチルス・ロイクマニイ (*Lactobacillus leichmannii*)、ラクトバチルス・ラクチス (*Lactobacillus lactis*)、ラクトバチルス・ブルガリカス (*Lactobacillus bulgaricus*)、ラクトバチルス・ヘルベチカス (*Lactobacillus helveticus*)、ラクトバチルス・ファーマンチュム (*Lactobacillus fermentum*)、ラクトバチルス・ブレビス (*Lactobacillus brevis*)、ラクトバチルス・ビリデッセンス (*Lactobacillus viridescens*) などが挙げられる。ビフィドバクテリウム属の例として、ビフィドバクテリウム・ロンガム (*Bifidobacterium longum*)、ビフィドバクテリウム・ビフィデュム (*Bifidobacterium bifidum*)、ビフィドバクテリウム・ブレビス (*Bifidobacterium breve*)、ビフィドバクテリウム・インファンチス (*Bifidobacterium infantis*) などが挙げられる。

# 【 0 0 1 1 】

本発明で使用する乳酸菌培養濾液は、上記に例示したような乳酸菌を培養し、得られた培養液から菌体を除去することによって得ることができる。

乳酸菌の培養は、特に制限はなく、乳酸菌が十分に増殖できる条件であればいずれのものも使用できるが、乳酸菌の種類に応じて培地、温度、pH、培養時間等の条件が変化し得る。培養条件および培養方法についてはたとえば、Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (第8版, 1974年) やメーカーにより提供される市販乳酸菌の使用説明書に記載されるものを使用できる。培地成分としては、たとえば乳清、グルコース、ペプトンなどの炭素源、窒素源の1つまたはそれ以上を任意に組合わせて用いることができる。培養温度は、菌の種類によって異なるが通常知られている温度(約20℃～45℃)である。耐熱性の乳酸菌の場合には、それより高い温度も使用できる。また、培養時間は数時間～72時間、好ましくは約15～約50時間である。乳酸菌の植菌量は培地1リットルあたり10～100mlの範囲である。

## 【0012】

以下に培養条件の一例を示すが、これに限定されない。

ストレプトコッカス属の乳酸菌の場合、MRS培地(Difco社市販)で30～37℃、pH6.8、24～48時間で培養することができる。

ロイコノストック属の乳酸菌の場合、MRS培地で30～37℃、pH6.8、24～48時間で培養することができる。

ペジオコッカス属の乳酸菌の場合、MRS培地に1～3%塩化ナトリウムを添加したもので、pH6.8、24～48時間で培養することができる。

## 【0013】

ラクトバチルス属の乳酸菌の場合、MRS培地で30～37℃、pH6.8、24～48時間で培養することができる。

ビフィドバクテリウム属の場合、BL培地もしくはEG培地で30～37℃、pH7～8、24～48時間、嫌気的条件下で培養することができる。

本発明の具体例によれば、乳清とグルコース(例えば各々10%、2%)を含む培地に乳酸菌を植菌し、35～37℃で48時間静置培養することができる。

乳酸菌の培養後、培養菌液を遠心分離、濾過等の分離手段を用いて菌体を取り除き、培養濾液を回収する。

## 【0014】

本発明の育毛剤は、上記のようにして得られた乳酸菌培養濾液を有効成分として含有する。組成物中の培養濾液の含量は育毛効果が達成できる量であり特に制限はないが、例えば組成物中0.1%以上、好ましくは0.1%~20%（いずれも容量%）の量で利用できる。

本発明の育毛剤においては、上記培養濾液を単独に用いることもできるが、使い易さの点で医薬品または化粧品において許容され得る賦形剤、希釈剤等の担体と組合わせるのが好ましい。担体の例は、精製水、常水、生理食塩水、エタノールなどの育毛剤で常用される担体である。育毛剤にはさらに、香料、清涼剤、乳化剤、可溶化剤、pH調整剤、着色料など化粧品種別許可基準（薬事日報社）等に記載されている成分を適宜含有させることができる。

#### 【0015】

本発明の育毛剤にはさらに、他の既知の育毛成分を含有させることができる。そのような育毛成分としては、末梢血管の血流を促進する血行促進剤（例えばセンブリエキス、セファランチン、ビタミンEおよびその誘導体、 $\gamma$ -オリザノールなど）や局所刺激剤（例えばトウガラシチンキ、ショウキョウチンキ、カンタリスチンキ、ニコチン酸ベンジルエステルなど）、毛母細胞周辺への栄養補給のための栄養剤（たとえばビタミンA、B1、B2、B6、Eおよびその誘導体、パントテン酸およびその誘導体、ピオチンなどのビタミン類、シスチン、システイン、メチオニン、ロイシン、トリプトファン、アミノ酸エキスなどのアミノ酸類）、男性ホルモンに対して拮抗作用を有する女性ホルモン剤（エストラジオール、エチニルエストラジオールなど）、毛母細胞の機能低下の改善のための毛根賦活剤（パントテン酸およびその誘導体、プラセンタエキス、アラントイン、感光素301など）、頭皮の乾燥を防ぐための保湿剤（例えばグリセリン、ピロリドンカルボン酸など）などを含むことができる。

#### 【0016】

本発明の育毛剤にはさらに、ふけ、かゆみを防ぐための薬剤を含有させることができる。例えば、サリチル酸、イオウ、レゾルシン、硫化セレンなどの角質剥離・溶解剤、ピリドキシンおよびその誘導体などの抗脂漏剤、ジンクピリチオン、トリクロロカルバニド/酢酸トコフェノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベ



ンゼトニウム、クロルヘキシジン、ヒノキチオールなどの殺菌剤、グリチルリチン酸およびその誘導体、酢酸ヒドロコチゾン、プレドニゾンなどの消炎剤、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、カンファー、メントールなどの鎮痒剤などを配合できる。

#### 【0017】

本発明の育毛剤は、医薬品としてもまた化粧品としても使用できる。医薬品としての効能は、円形脱毛症、男性型脱毛症などの脱毛症の改善と予防である（実施例参照）。また毛生促進、発毛促進、育毛または養毛に効果があるため、本発明の育毛剤は化粧品としても有効に使用できる。本発明で使用される乳酸菌は食品類の製造に使用されるか、食品中に存在するものであるため、菌培養液の毒性は極めて低い。

#### 【0018】

剤型は、液剤、乳剤、クリーム、ローション、ジェル、リキッド、フォーム、スプレーなどの形態の他に、シャンプー、リンス、トリートメント中に配合した形態であってもよい。例えばクリームには、油脂（オリーブ油、トリグリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、ワセリン、ミツロウなど）、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、高級アルコール、界面活性剤、増粘剤、キレート剤などが配合できる。ジェルには水溶性高分子（カルボキシビニルポリマー、メチルセルロースなど）、セツト剤（ポリビニルピロリドンなど）、アルカリ剤、界面活性剤、キレート剤などを配合できる。スプレーやフォームには噴射剤（ジメチルエーテル、液化石油ガスなど）を配合できる。ローションにはガム類（トラガム、カラヤガムなど）、ポリマー（ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体など）などを配合できる。

本発明においては、育毛剤を一日1回以上、好ましくは2回以上頭皮に適用（たとえば1mlスプレー）し、好ましくはマッサージまたはたたいて頭皮を刺激することによって、有意に発毛、育毛効果が達成できる。

#### 【0019】

##### 【実施例】

以下の実施例によって本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はそれらに

限定されないものである。

＜実施例 1＞ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液を含有する育毛剤の調製  
滅菌水 1L 中に乳清 10%、グルコース 2% を含む培地に、ストレプトコッカス・ラクチス (*Streptococcus lactis*) 50 ml を植菌し、35℃ で 48 時間静置培養した。培養後、菌液を遠心分離して菌体を除去し、得られた培養濾液を以下の処方例に使用した（容量% で示す）。

【0020】

処方例 1

ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液	1.5%
精製水	100% まで

処方例 2

ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液	1.5%
ローレルエキス（香料）	0.5%
エタノール（溶剤）	15%
精製水	100% まで

処方例 3

ストレプトコッカス・ラクチス培養濾液	1.5%
トーガラシチンキ（皮膚刺激剤）	0.1%
dl-メントール（清涼剤）	0.1%
水溶性プラセンタエキス（保湿剤）	0.1%
ローレルエキス（香料）	0.5%
エタノール	15%
精製水	100% まで

【0021】

＜実施例 2＞ラクトバチラス・ブルガリカス培養濾液を含有する育毛剤の調製  
滅菌水（1L）中に乳清 10%、グルコース 2% を含む培地に、ラクトバチラス・ブルガリカス (*Lactobacillus bulgaricus*) 50 ml を植菌し、37℃ で 48 時間静置培養した。培養後菌液を遠心分離して菌体を除去し、得られた培養濾液を以下の処方例に使用した（容量% で示す）。

## 【 0 0 2 2 】

処方例 1

ラクトバチラス・ブルガリカス培養濾液	1.5%
精製水	100%まで

処方例 2

ラクトバチラス・ブルガリカス培養濾液	1.5%
ローレルエキス（香料）	0.5%
エタノール（溶剤）	15%
精製水	100%まで

処方例 3

ラクトバチラス・ブルガリカス培養濾液	1.5%
トーガラシチンキ（皮膚刺激剤）	0.1%
d1-メントール（清涼剤）	0.1%
水溶性プラセンタエキス（保湿剤）	0.1%
ローレルエキス（香料）	0.5%
エタノール	15%
精製水	100%まで

## 【 0 0 2 3 】

## &lt;実施例 3&gt;育毛試験および結果

脱毛症の3名の男性の頭皮に、実施例1の製剤（処方例2）を1日2回、朝晩頭皮に適量塗り込み、4または5ヵ月育毛効果を視覚で観察した。その結果、いずれの頭皮においても有意の育毛効果が認められた（図1参照）。また、実施例2の製剤（処方例2）の場合にも、脱毛症の3名の男性に対し2または3ヵ月テストした結果、同様の育毛効果が確認された。結果を表1（実施例1/処方例2の場合）および表2（実施例2/処方例2の場合）に示す。

## 【 0 0 2 4 】

【表 1】

実施例 1・処方例 2

被験者	性別・年齢	使用期間	効果
A氏	男性・40代	4ヵ月	++
B氏	男性・40代	5ヵ月	+++
C氏	男性・40代	5ヵ月	++

【0025】

【表 2】

実施例 2・処方例 2

被験者	性別・年齢	使用期間	効果
D氏	男性・50代	3ヵ月	++
E氏	男性・50代	3ヵ月	++
F氏	男性・60代	2ヵ月	+

【0026】

表中の効果の説明：

- － 悪化した。
- 0 効果がみられなかった。
- ＋ 目視では判定できなかったがマイクロスコープにて効果が確認できた。
- ++ 目視で効果が確認できた。
- +++ 顕著な効果が確認できた。

本実施例によって、本発明の組成物が、育毛もしくは発毛を含む脱毛症の予防または治療に有効に使用できることが判明した。

【図面の簡単な説明】

【図1】

脱毛症の3名の男性（男性A：上段、男性B：中段、男性C：下段）の頭皮に実施例 1（処方例 2）からのストレプトコッカス・ラクチス培養濾液を塗布したときの、試験開始前と4または5ヵ月経過後の育毛の程度を比較した写真である。

【書類名】

図面

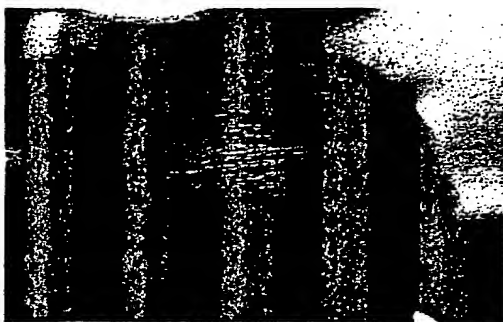
【図 1】

処置前

処置後

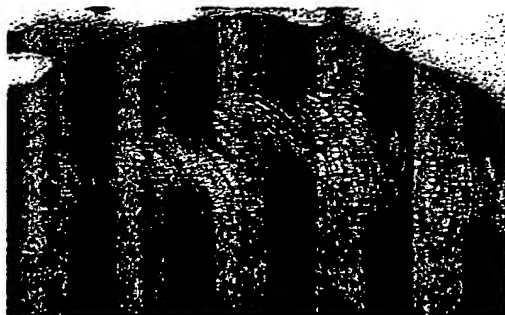
男性 A (上頭部)

4 カ月



男性 B (後頭部)

5 カ月



男性 C (後頭部)

5 カ月



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 脱毛症の予防または治療に有効な育毛剤を提供する。

【解決手段】 乳酸菌の培養濾液を有効成分として含有する育毛剤。

【選択図】 図1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [595175301]

1. 変更年月日	1995年12月13日
[変更理由]	新規登録
住 所	山梨県東八代郡石和町井戸242
氏 名	株式会社応微研

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**